



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61J 3/10, B30B 11/16, A61K 9/20		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/19962 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. Juli 1996 (04.07.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/05117 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. December 1995 (22.12.95)		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: P 44 46 470.3 23. December 1994 (23.12.94) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): ROSENBERG, Jörg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Eltersadt (DE). MAIER, Werner [DE/DE]; Königsberger Strasse 9, D-67105 Schiffersstadt (DE). FRICKE, Helmut [DE/DE]; Pfalzring 159, D-67112 Mutterstadt (DE). BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 11, D-68199 Mannheim (DE).			
(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw., Reitsötter, Kinzebach & Partner, Postfach 86 06 49, D-8163 München (DE).			
(54) Titel: METHOD OF MANUFACTURING DIVISIBLE TABLETS			
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TEILBAREN TABLETTEN			
(57) Abstract			
<p>The present invention concerns a method of producing divisible tablets by melt calendering; two form cylinders are combined, one of the cylinders having at least one recess with at least one ridge which extends as far as the surface line of the cylinder and forms a break groove.</p>			

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von teilbaren Tabletten durch Schmelzkalanderung, wobei man zwei Formwalzen miteinander kombiniert, von denen mindestens eine Vertiefungen mit mindestens einem Steg aufweist, der sich bis zur Mantellinie der Formwalze erstreckt und die Formung einer Bruchrille bewirkt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Oesterreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estonland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauritanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TEILBAREN TABLETTEN

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von teilbaren Tabletten durch Formen einer wirkstoffhaltigen Schmelze in einem Kalander mit gegenläufig rotierenden Formwalzen, die an ihrer Oberfläche Vertiefungen zur Aufnahme und Formung der Tablettenmasse aufweisen (Schmelzkalandrierung).

Die Herstellung von Tabletten durch Kalandrierung einer wirkstoffhaltigen Schmelze ist aus der DE-A- 1 766 546 und der US-A-4,880,585 bekannt. Grundlage dieses Verfahren ist die Einbettung eines Wirkstoffes in eine Schmelze aus einem Träger, z.B. Fettsubstanzen oder wasserlösliche, thermoplastische Polymere. Die Schmelze wird dadurch erzeugt, daß die Mischung aus Wirkstoff, Polymer und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen beispielsweise in einem Extruder aufgeschmolzen und als Schmelze in einem nachgeschalteten Formkalander zu Tabletten geformt wird, die durch Abkühlen aushärten. Der Formkalander umfaßt ein sich gegenläufig drehendes Formwalzenpaar, wobei die Formwalzen auf ihrer Oberfläche korrespondierende Gravuren (Vertiefungen) aufweisen, die der Form einer Hälfte der gewünschten Tablette entsprechen. Die Tablettenformung erfolgt im Berührungsreich der beiden Walzen durch Kombination der Tablettenmasse einer Vertiefung auf der einen Walze mit derjenigen der gegenüberliegenden Vertiefung auf der anderen Walze. Die Kalandrierung der wirkstoffhaltigen Schmelze gemäß US-A-4,880,585 erfolgte mit einem Formwalzenpaar mit identischen Vertiefungen. Auf diese Weise liefert jede Formwalze eine identisch geformte Tablettenhälfte, so daß die erhaltenen Tabletten symmetrisch sind.

Häufig ist es erwünscht, daß Tabletten teilbar sind, um die Dosierung variieren zu können, ohne daß für bestimmte Dosierungen jeweils eigene Tabletten hergestellt werden müssen. Bei der Kalandrierung stieß die Herstellung von teilbaren Tabletten

jedoch auf erhebliche Schwierigkeiten. Man hat versucht, die Formwalzen mit Vertiefungen zu versehen, die Tabletten liefern, welche den nach konventionellen Tablettiertechnologien hergestellten teilbaren Tabletten optisch gleichen. Dies wurde dadurch bewerkstelligt, daß beim Ausfräsen der Vertiefungen in der Mitte des Bodens jeder Vertiefung eine kleine, oft im Mikrometerbereich liegende Rippe ausgespart blieb, die zur Ausbildung der sogenannten Bruchrille (beidseitig auf jeder Tablettenhälfte) in den fertiggestellten Tabletten führt. Die Anfertigung derartiger Formwalzen ist aber mit erheblichen Mehrkosten verbunden. Nach dem Ausfräsen der Vertiefungen ist nämlich eine Polierung zur Oberflächenglättung erforderlich. Dies kann in einem derartigen Fall nur manuell erfolgen und stößt wegen der in den Vertiefungen vorhandenen Rippen auf erhebliche Schwierigkeiten.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung teilbarer Tabletten durch Schmelzkalandrierung zur Verfügung zu stellen, das auf einfache und kostensparende Weise durchführbar ist.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe gelöst werden kann, wenn man zwei Formwalzen miteinander kombiniert, von denen mindestens eine Vertiefungen aufweist, die durch mindestens einen Steg voneinander getrennt sind, der sich im wesentlichen bis zur Mantellinie erstreckt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von teilbaren Tabletten durch Formen einer wirkstoffhaltigen Schmelze in einem Kalander mit zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen, die Vertiefungen zur Aufnahme und Formung der Schmelze zu Tabletten aufweisen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man mindestens eine Formwalze verwendet, bei der die Vertiefungen durch mindestens einen Steg unterteilt sind, der sich im wesentlichen bis zur Mantelfläche der Formwalze erstreckt und die Formung einer Bruchrille bewirkt.

Die Tabletten werden durch Kombination der Vertiefungen auf der ersten Formwalze mit den entsprechenden Vertiefungen auf der zweiten Formwalze gebildet. Der in den Vertiefungen vorhandene Steg ist relativ schmal und führt beim Formen der Tabletten zur

Bildung der Bruchrille.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform verwendet man eine erste Formwalze, bei der die Vertiefungen durch n Stege unterteilt sind und eine zweite Formwalze mit entsprechenden Vertiefungen, die durch n' Stege unterteilt sind. Dabei liegt n' im Bereich von 0 bis $n-1$.

Die Zahl n der Stege in den Vertiefungen auf der ersten Walze richtet sich danach, in wieviel Teile die Tablette teilbar sein soll. Im einfachsten und häufigsten Fall wird diese Zahl 10 eins sein ($n = 1$). Wenn man eine damit erhaltene Tablettenhälfte kombiniert mit einer Tabletteneinhalbte, die resultiert aus einer Vertiefung mit $n' = n-1 = 0$, also keinem Steg, auf der zweiten Walze, erhält man eine Tablette, die in zwei Teile teilbar ist. Üblicherweise teilt der Steg die Vertiefungen auf der ersten 15 Walze in zwei gleiche Teile (spiegelbildlich im wesentlichen identisch), so daß man eine Tablette erhält, die in zwei gleiche Teile teilbar ist. Die beiden Teile einer Vertiefung auf der ersten Walze können aber auch verschieden sein, d.h. man erhält dann eine Tablette, die in zwei unterschiedliche Teile teilbar 20 ist, beispielsweise kann der eine Teil $1/3$ und der andere $2/3$ der Tablette ausmachen, so daß auch $1/3$ bzw. $2/3$ der in der Tablette enthaltenen Wirkstoffmenge bequem verabreicht werden kann. Diese Ausführungsform mit $n=1$ und $n'=0$ ist besonders vorteilhaft zur Herstellung teilbarer Oblong-Tabletten und linsenförmiger Tabletten.

Die Zahl der Stege n' in einer Vertiefung auf der zweiten Formwalze beträgt höchstens $n-1$. Diese Zahl kann aber auch geringer sein und sie liegt daher im Bereich von 0 bis $n-1$. Beispielsweise kann man Vertiefungen mit zwei Stegen ($n=2$) auf der 30 ersten Formwalze zur Kombination mit entsprechenden Vertiefungen ohne Steg oder mit einem Steg auf der zweiten Formwalze ($n'=0$ oder 1) vorsehen. Man erhält dann eine Tablette, die sich dritteln läßt, oder eine Tablette, die sich sowohl dritteln als auch ($n=2$; $n'=0$) halbieren läßt ($n=2$; $n'=1$).

35 Je nach Anpreßdruck der Formwalzen, kann man eine "Kette" von 2, 3 oder mehreren Tabletten, von der eine beliebige Anzahl

abgenommen werden kann, um die Dosierung zu variieren, oder (bei höherem Anpreßdruck) einzelne teilbare Tabletten herstellen.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist die zweite Formwalze eine Glattwalze, d.h. sie weist keine Vertiefungen auf. Auf diese Weise lässt sich bei gegebener Wirkstoffkonzentration in der Schmelze durch Variation der Zahl der Stege in den Vertiefungen auf der ersten Walze eine weitgehende Variation der Dosierung bewerkstelligen. Um teilbare Tabletten zu erhalten, endet der Steg entweder knapp unterhalb der Mantelfläche der Formwalze oder der Anpreßdruck zwischen den beiden Formwalzen ist relativ gering oder es besteht sogar ein geringer Abstand zwischen den Formwalzen (z.B. 0,1 - 1 mm), wenn sich der Steg bis zur Mantelfläche erstreckt.

Diese Ausführungsform hat zudem Vorteile gegenüber allen anderen, die auf einer Kombination von zwei Formwalzen mit Vertiefungen beruhen. Bei der Tablettenherstellung über zwei Formwalzen mit Vertiefungen müssen diese jeweils einander exakt gegenüberliegen, damit die gebildeten Tablettenhälften nicht gegeneinander versetzt vorliegen, was hohe Anforderungen an die Präzision bei der Herstellung der Vertiefungen und bei der Rotation der Formwalzen stellt. Das Problem des Versatzes tritt bei einer Kombination mit einer glatten Formwalze dagegen nicht auf, weil hier keine zwei Tablettenhälften existieren, die zueinander versetzt vorliegen könnten. Diese Ausführungsform bietet sich daher vor allem bei kleineren Tablettenformen an, bei denen sich schon sehr kleine Ungenauigkeiten der Kalandier-Formwalzenführung stark auf das Erscheinungsbild der Tabletten auswirken.

Die Herstellung der Tabletten erfolgt ausgehend von einer Mischung, die einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe sowie einen oder mehrere übliche Hilfsstoffe enthält und die durch Schmelzen oder Erweichen mindestens einer Komponente teigig bis zähflüssig und daher extrudierbar wird.

Das sind insbesondere Mischungen die pharmakologisch akzeptable Polymere enthalten (wobei die Glastemperatur der Mischung unter der Zersetzungstemperatur aller Mischungskomponenten liegt), beispielsweise Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate

von N-Vinylpyrrolidon (NVP) und Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Ethylen/Vinylacetat-Copolymerisate, Polyhydroxyethylmethacrylat, Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Celluloseester, Celluloseether, Polyethylenglykol oder Polyethylen, bevorzugt NVP-Copolymerisate mit Vinylacetat, Hydroxypropylcellulose und Polyethylenglycole/Polyethylenoxide. Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58 bis 64 und 71 und 74) der Polymeren liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP vorzugsweise bei 12 bis 35, insbesondere bei 12 bis 17.

Das polymere Bindemittel muß in der Gesamtmischung aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180, vorzugsweise 60 bis 130°C erweichen oder schmelzen, so daß die Masse extrudierbar ist. Die Glasübergangstemperatur der Mischung muß also auf jeden Fall unter 180, vorzugsweise unter 130°C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe wie langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, Hexanole, Polyethylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z.B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoesäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z.B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester) oder Fettsäureester herabgesetzt.

Übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-% bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z.B. Streckmittel wie Silikate oder Kieselerde, Stearinsäure oder deren Salze, z.B. das Magnesium- oder Kalziumsalz, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, ferner Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe (vgl. z.B. H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 19/8).

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst

geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosiseinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die 5 einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und 10 Mineralstoffe sowie Pflanzenbehandlungsmittel und Insektizide.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Albrazolam, Alfacalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, 15 Amikacin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclometason, Benserazid, Benzalkonium Hydroxid, Benzocain, Benzoesäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Prazosin, Bromazepam, Bromhexin, 20 Bromocriptin, Budesonid, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Carotinoide wie beispielsweise β -Carotin oder Canthaxanthin, Cefachlor, Cefalexin, Cefatroxil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celedilin, Chloramphenicol, 25 Chlorhexidin, Chlorpheniramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävulansäure, Clomibramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, 30 Dextromethorphan, Dextropropoxiphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyrone, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposide, Eucalyptus Globulus, 35 Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin,

Flurbiprofen, Furosemid, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo Biloba,
Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Guaiife-
nesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid,
Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Ipratropium Hydroxid,
5 Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-
Dinitrat, Isosorbid-Mononitrat, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoco-
nazol, Ketoprofen, Ketorolac, Labatalon, Lactulose, Lecithin,
Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamide, Levonorgestrel, Levothyro-
xin, Lidocain, Lipase, Liponsäure, Lisinopril, Loperamid, Loraze-
10 pam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Me-
thyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Micona-
zol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin,
Multivitamin-Mischungen bzw. -kombinationen und Mineralsalze, N-
Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nicardipin,
15 Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimo-
dipin, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norge-
strel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondanserlon,
Pancreatin, Panthenol, Pantothensäure, Paracetamol, Penicillin G,
Penicillin V, Phenobarbital, Phenoxyfyllin, Phenylephrin, Phe-
20 nylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidone-Iod,
Pravastatin, Prednisolon, Bromocriptin, Propafenon, Propranolol,
Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, Reser-
pin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbu-
tamatol, Salcatonin, Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sota-
25 lol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulpi-
ridid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin,
Terfenadin, Theophyllin, Thiamin, Tiolopidin, Timolol, Tranexam-
säure, Tretinoin, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimetho-
prim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil,
30 Vitamin B₁, B₂, B₄, B₆, B₁₂, D₃, E, K, Volinsäure, Zidovudin.

In Einzelfällen kann es zur Ausbildung fester Lösungen
kommen. Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig,
beispielsweise aus der eingangs zitierten Literatur. In festen
Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren liegt der
35 Wirkstoff molekulardispers im Polymer vor.

Die pharmazeutische Mischung wird dann in üblicher Weise

aufgeschmolzen, vorzugsweise in einem Extruder, und dem Formkalandrierer zugeführt, wie das beispielsweise in der US-A-4,880,585 beschrieben ist. Falls erforderlich werden die Tabletten nach der Kalandrierung gekühlt, z.B. in einem Luft- oder Kühlbad.

5 Bei klebrigen oder hochviskosen Materialien, die sich nur schwer oder gar nicht von der Form lösen, ist die Anwendung eines Formentrennmittels, beispielsweise ein Silikonöl, Silikonlack, Triglycerid oder Lecithin, zweckmäßig.

10 Gewünschtenfalls können die Tabletten mit einer Umhüllung versehen werden, insbesondere um den Geschmack zu maskieren oder die Tabletten durch Farbgebung unterscheidbar zu machen oder zu verpacken. Zu diesem Zweck führt man die wirkstoffhaltige Schmelze zwischen zwei Folien aus dem Ummühlungsmaterial in die Formwalzen ein.

15 Das Ummühlungsmaterial kann aus einer breiten Palette von Materialien ausgewählt werden. Voraussetzung ist lediglich, daß es sich um ein pharmazeutisch akzeptables Material handelt.

Für die Herstellung von Filmtabletten geeignete Ummühlungs-
20 materialien, die sich rasch im sauren Magensaft auflösen sind
Folien aus z.B. Gelatine, Polyvinylalkohol, Alkylcellulosen, wie
Methylcellulosen, Hydroxylalkylcellulosen, wie Hydroxyethyl-,
Hydroxypropyl- oder Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrro-
lidon, bestimmte Acrylharze, wie Copolymerisate auf Basis von
Dimethylaminoethylmethacrylat und Methacryletern (Eudragit E)
25 etc.

Das Ummühlungsmaterial kann gewünschtenfalls einen Farbstoff oder ein Pigment oder auch einen weiteren Wirkstoff enthalten.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform verwendet man als Folien solche, die für eine Verpackung der Tabletten geeignet sind. Es handelt sich dabei insbesondere um wasserunlösliche Tiefziehfolien, wobei als Material Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polyethylenterephthalat, Polystyrol, Aluminium oder beschichtetes Aluminium bevorzugt ist. Auf diese Weise werden die Tabletten sofort in eine Blisterpackung eingesiegelt.
35 Der sonst übliche eigene Verpackungsschritt entfällt somit und außerdem ist es auf diese Weise möglich, die Tabletten auf ein-

fachste Weise aseptisch zu verpacken, insbesondere dann, wenn man dafür Sorge trägt, daß die Außenkanten des Tablettenbandes luftdicht verschweißt werden.

Es hat sich gezeigt, daß nicht, wie erwartet, eine intensive Verklebung der heißen Tablettenmasse mit der wasserunlöslichen Tiefziehfolie erfolgt, so daß die spätere Entnahme der Tabletten aus der Verpackung behindert oder sogar unmöglich gewesen wäre.

Für die Verpackung der Tabletten hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, eine Formwalze mit den Vertiefungen für die Aufnahme und Formung der Tablettenmasse mit einer Glattwalze zu kombinieren. Man erhält auf diese Weise "Halb"-Tabletten, die in eine Blisterpackung eingesiegelt sind, welche auf einer Seite Vertiefungen für die Aufnahme der Tabletten aufweist und auf der anderen Seite mit einer glatten, abziehbaren Folie verschlossen ist. In diesem Fall hat sich eine Aluminiumfolie oder eine Folie aus beschichtetem Aluminium für den Verschluß der Verpackung als besonders zweckmäßig erwiesen.

Es kann sich als zweckmäßig erweisen, die verpackten Tabletten nicht, wie sonst üblich, an der Luft abkühlen zu lassen sondern einen eigenen Abkühlungsschritt vorzusehen. Hierfür ist ein Wasserbad, kalter Luftstrom etc. geeignet. Auf diese Weise wird vermieden, daß die Tabletten in der Verpackung zu langsam erkalten, was zu nachträglichen Verformungen der Tabletten führen kann.

Es ist auch möglich, die Folien für den Filmüberzug der Tabletten und die Folien für die Verblisterung der Tabletten gleichzeitig zu verwenden. In diesem Fall wird die Schmelze in den Formwalzen von der Folie für den Filmüberzug umhüllt und gleichzeitig in die Verpackungsfolie eingesiegelt.

Die Form der Vertiefungen und damit der erfindungsgemäß erhältlichen Tabletten kann weitgehend beliebig gewählt werden. Neben den schon erwähnten Oblong-Tabletten haben sich linsenförmige Tabletten als besonders zweckmäßig erwiesen. Die für ihre Herstellung verwendeten Formwalzen haben ellipsoidsegmentartige, insbesondere kugelsegmentartige Vertiefungen. Der Winkel zwischen der Tangentialfläche der Vertiefungen am oberen Rand und er

Tangentialfläche der Formwalze (im Schnittpunkt der Vertiefung mit der Walzenoberfläche) ist dabei $< 90^\circ$, vorzugsweise $< 45^\circ$. Die linsenförmigen Tabletten haben den Vorteil, daß sie sich besonders leicht entgraten lassen.

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine Vorrichtung (Kalandern) zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens mit zwei gegenläufig rotierbaren Formwalzen, die sich ggf. entlang einer Mantellinie berühren und Vertiefungen zur Aufnahme und Formung der Schmelze zu Tabletten aufweisen, die
10 dadurch gekennzeichnet ist, daß mindestens eine Formwalze Vertiefungen aufweist, die durch mindestens einen Steg unterteilt sind, der sich im wesentlichen bis zur Mantelfläche der Formwalze erstreckt und die Formung einer Bruchrille bewirkt.

15 Im allgemeinen erstreckt sich der erwähnte Steg bis zur Mantelfläche der Formwalze. In manchen Fällen kann es aber zweckmäßig sein, wenn sich der Steg nicht vollständig bis zur Mantellinie erstreckt, d.h. er endet knapp unterhalb der Mantellinie. Dies erhöht die Stabilität der erhaltenen Tablette.

20 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform weist die erste Formwalze Vertiefungen auf, die durch n Stege unterteilt sind, während die entsprechenden Vertiefungen auf der zweiten Formwalze durch n' Stege unterteilt sind, wobei n' im Bereich von 0 bis $n-1$ liegt.

25 Zweckmäßigerweise sind die Vertiefungen auf der zweiten Formwalze tiefer als diejenigen auf der ersten Formwalze. Man erhält dann asymmetrische Tabletten, bei denen die "Hälfte" ohne Bruchrille größer ist als die "Hälfte" mit Bruchrille. Bei derartigen Tabletten ist die Gefahr des Zerbrechens bei der Konfektionierung oder bei unsachgemäßer Handhabung erheblich gerin-
30 ger.

Vorzugsweise kombiniert man eine erste Formwalze, die Vertiefungen mit einem Steg aufweist mit einer zweiten Formwalze, die eine entsprechende Vertiefung ohne Steg aufweist.

35 Gemäß einer weiteren Ausführungsform kombiniert man eine erste Formwalze, die Vertiefungen mit zwei Stegen ($n=2$) aufweist, mit einer zweiten Formwalze, die entsprechende Vertiefungen ohne

Steg ($n'=0$) oder mit einem Steg ($n'=1$) aufweist.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform kombiniert man eine erste Formwalze, die Vertiefungen mit mindestens einem Steg aufweist, mit einer Glattwalze.

5 Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnung und der Beispiele näher erläutert.

KURZBESCHREIBUNG DER FIGUREN:

10 Figur 1 zeigt einen Querschnitt durch eine Formwalze nach dem Stand der Technik zur Herstellung von teilbaren Tabletten.

Figur 2 zeigt einen Schnitt durch Oblong-Tabletten, die mit der Formwalze gemäß Figur 1 erhalten wurden.

15 Figur 3 zeigt einen Querschnitt durch ein Formwalzenpaar gemäß der vorliegenden Erfindung.

Figur 4 zeigt einen Schnitt durch Tabletten, die mit dem Formwalzenpaar gemäß Figur 3 erhalten wurden.

Figur 5 zeigt einen Schnitt durch Tabletten mit einem Versatz zwischen den beiden Tablettenhälften.

20 Figur 6 zeigt eine erfindungsgemäße Kombination einer Walze mit Vertiefungen mit einer Glattwalze.

Figur 7 zeigt einen Schnitt durch Tabletten, die durch die Walzenkombination der Figur 6 erhalten wurden.

25 Die Figur 1 zeigt eine Formwalze 1 des Standes der Technik. Sie weist Vertiefungen 2 zur Aufnahme und Formung der geschmolzenen Tablettenmasse zu Tabletten auf. Am Boden dieser Vertiefungen befinden sich quer zur Längsachse der Formwalzen Rippen 3, die beim Ausfräsen der Vertiefungen ausgespart wurden. Wenn man zwei 30 derartige Formwalzen 1 des Standes der Technik miteinander kombiniert und Tabletten durch Schmelzkalandrierung herstellt, erhält man längliche Tabletten 4, sogenannte Oblong-Tabletten der in Figur 2 gezeigten Art. Diese Tabletten weisen eine Bruchrille 5 auf, die es erlaubt, die Tablette in zwei gleiche Teile zu zerbrechen.

35 Die Figur 3 zeigt eine erfindungsgemäße Kombination einer

ersten Formwalze 6 mit einer zweiten Formwalze 8. Die Formwalze 6 weist drei gleiche, unmittelbar aneinandergrenzende Vertiefungen 2 auf. Diese Vertiefungen sind jeweils durch einen Steg 7 unterteilt, der bis zur Mantelfläche der Formwalze 6 reicht. Die 5 zweite Formwalze 8 besitzt ebenfalls drei unmittelbar aneinandergrenzende, in der Form entsprechende Vertiefungen 2. Alle Vertiefungen 2 sind im gezeigten Fall nur durch einen schmalen Grat 13 voneinander getrennt, der im gezeigten Fall im wesentlichen dem Steg 7 entspricht. Zwischen den zur Bildung einer Ta-
10 blette verwendeten Vertiefungen 2 kann jedoch auch ein größerer Zwischenraum, d.h. ein breiterer Grat 13 liegen.

Die Umfangslinie um die Vertiefungen 2 der Formwalze 6 (in der Mantelfläche der Formwalze) entspricht der Umfangslinie um die Vertiefungen der Formwalze 8, d.h. die Grundflächen der 15 erhaltenen Tablettenhälften entsprechen sich, so daß die beiden Hälften zu einer Tablette zusammengefügt werden können.

Man erhält auf diese Weise teilbare Tabletten 9 der in Figur 4 gezeigten Art. Sie weisen eine Bruchlinie 5 auf, die es ermöglicht, die Tabletten in zwei gleiche Hälften zu teilen.

20 Wie oben erwähnt, muß die Präzision bei der Herstellung und Rotation der Formwalzen sehr hoch sein, um zu vermeiden, daß die obere Tablettenhälfte gegen die untere versetzt ist. Ein derartiger Versatz zwischen den Tablettenhälften 10 und 11 ist in Figur 5 gezeigt.

25 Mit der in Figur 6 gezeigten Kombination aus einer ersten Formwalze 6 mit fünf Stegen 7 mit einer als Glattwalze ausgebildeten zweiten Formwalze 8 wird ein derartiger Versatz zwischen den Ta-
30 bletteshälften vermieden. Durch die in Figur 6 gezeigte Kombination der Formwalzen erhält man bei relativ geringerem Anpreßdruck oder bei geringem Abstand zwischen den Formwalzen eine "Kette" von "Halb-Tabletten" 12 der in Figur 7 gezeigten Art. Insbesonde-
35 re diese Art von Tabletten kann in sehr kleinen Abmessungen hergestellt werden, so daß man durch die Wahl der Größe der Ver-
tiefungen und der Länge der "Kette" der Tabletten die Dosierung in weitem Bereich variieren kann.

BEISPIEL 1

Eine Mischung, bestehend aus 60,0 Gew.-% Kollidon VA-64 (BASF) (Polyvinylpyrrolidon-Copolymerisat mit Vinylacetat (60:40)) und

5 40,0 Gew.-% Lactose-Monohydrat, wurde in einem Zweischnecken-Extruder (ZSK-40, Fa. Werner + Pfleiderer) unter folgenden Bedingungen extrudiert:

- Temperaturen:

Schuß 1: 80°C

10 Schuß 2: 100°C

Schuß 3: 130°C

Schuß 4: 130°C

Düsen: 135°C

15 - Materialdurchsatz: 25 kg/h
- Schneckendrehzahl: 160 U/min

Die Schmelze wurde in einen Formkalander mit zwei Formwalzen der in Figur 3 gezeigten Art geführt. Man erhielt auf diese Weise 20 Tabletten, wie sie in Figur 4 abgebildet sind. Sie waren leicht und glatt in zwei gleiche Hälften zu zerbrechen.

In entsprechender Weise wurden Tabletten der in Figur 6 gezeigten Kombination von Formwalzen hergestellt. Man erhielt auf diese 25 Weise Tabletten, wie sie in Figur 7 abgebildet sind.

Die im Rahmen der Erfindung verwendbaren Kalander- und Formwalzen können in an sich bekannter Weise gekühlt oder geheizt werden, und die für den jeweiligen Verarbeitungsprozeß optimale Ober- 30 flächentemperatur der Formwalze kann auf diese Weise eingestellt werden.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von teilbaren Tabletten durch
5 Formen einer wirkstoffhaltigen Schmelze in einem Kalander mit
zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen, die Vertiefungen zur
Aufnahme und Formung der Schmelze zu Tabletten aufweisen,
dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens
eine Formwalze verwendet, bei der die Vertiefungen durch minde-
10 stens einen Steg unterteilt sind, der sich im wesentlichen bis
zur Mantelfläche der Formwalze erstreckt und die Formung einer
Bruchrille bewirkt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man
eine erste Formwalze verwendet, bei der die Vertiefungen durch
15 n Stege unterteilt sind und eine zweite Formwalze mit entspre-
chenden Vertiefungen, die durch n' Stege unterteilt sind, wobei
n' im Bereich von 0 bis n-1 liegt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man
eine erste Formwalze, die Vertiefungen mit einem Steg (n=1)
20 aufweist und eine zweite Formwalze verwendet, die entsprechende
Vertiefungen ohne Steg (n'=0) aufweist.
4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man
eine erste Formwalze, die Vertiefungen mit zwei Stegen (n=2)
25 aufweist und eine zweite Formwalze verwendet, die Vertiefungen
mit einem Steg (n'=1) aufweist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man
eine erste Formwalze verwendet, welche Vertiefungen mit minde-
stens einem Steg ($n \geq 1$) aufweist und als zweite Formwalze eine
Glattwalze verwendet.
- 30 6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, daß man die wirkstoffhaltige Schmelze zwischen
zwei Folien aus einem Umhüllungsmaterial in die Formwalzen ein-
führt, so daß man Filmtabletten oder in eine Blisterpackung
eingesiegelte Tabletten erhält.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man Formwalzen mit länglichen oder ellipsoidsegmentartigen Vertiefungen verwendet, so daß man teilbare Oblong-Tabletten oder linsenförmige Tabletten erhält.

- 5 8. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens der Ansprüche 1 bis 7 mit zwei gegenläufig rotierbaren Formwalzen (6,8), die Vertiefungen (2) zur Aufnahme und Formung der Schmelze zu Tabletten aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Formwalzen Vertiefungen (2) aufweist, die durch mindestens einen
10 Steg (7) unterteilt sind, der sich im wesentlichen bis zur Mantelfläche der Formwalze erstreckt und die Formung einer Bruchrille bewirkt.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Formwalze (6) Vertiefungen (2) aufweist, die durch n Stege
15 unterteilt sind und die zweite Formwalze (8) entsprechende Vertiefungen (2) aufweist, die durch n' Stege unterteilt sind, wobei n' im Bereich von 0 bis n-1 liegt.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Formwalze (6) Vertiefungen (2) mit einem Steg (7) ($n = 1$)
20 aufweist, und die zweite Formwalze (8) entsprechende Vertiefungen (2) ohne Steg ($n' = 0$) aufweist.

11. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Formwalze (6) Vertiefungen (2) mit zwei Stegen (7) ($n = 2$) aufweist und die zweite Formwalze (8) entsprechende Vertiefungen
25 (2) mit einem Steg (7) aufweist.

12. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Formwalze (6) Vertiefungen (2) mit mindestens einem Steg (7) ($n \geq 1$) aufweist und die zweite Formwalze eine Glattwalze (8) ist.

- 30 13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man Formwalzen (6,8) mit länglichen oder ellipsoidsegmentartigen Vertiefungen (2) verwendet.

Fig. für Zusammenfassung

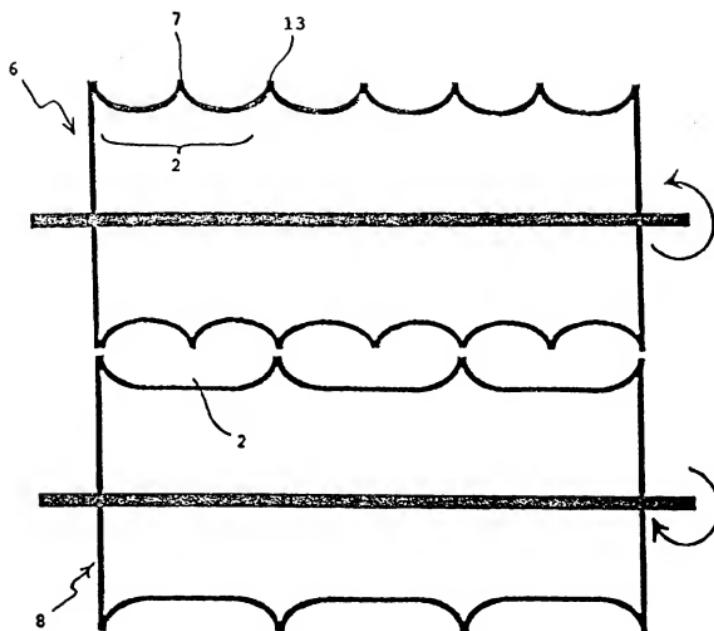


FIG. 1

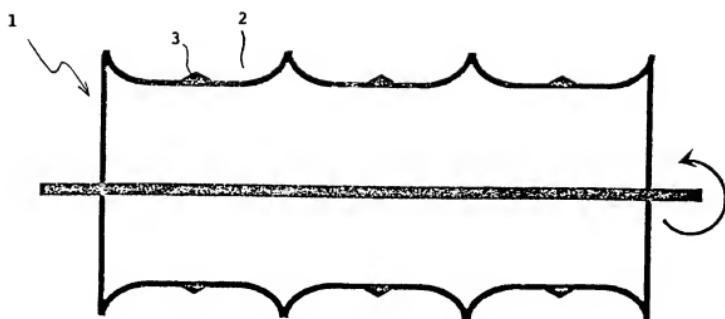


FIG. 2



FIG. 3

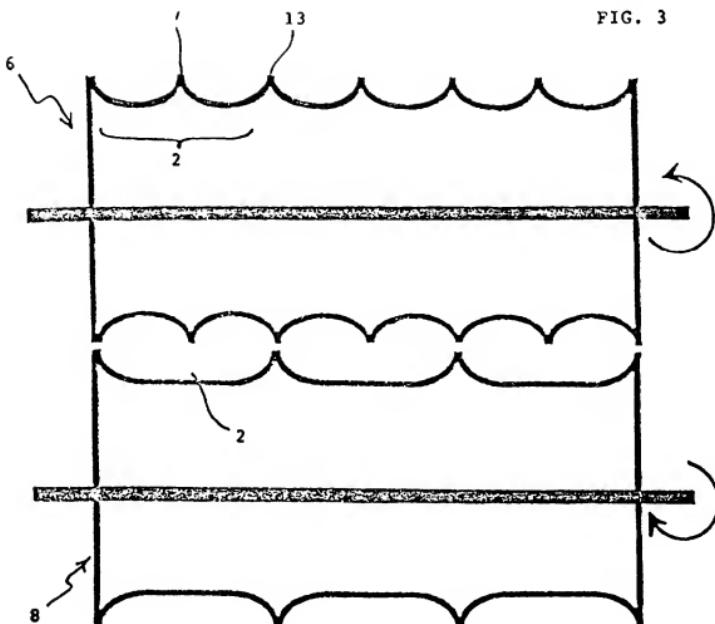


FIG. 4



FIG. 5



FIG. 6

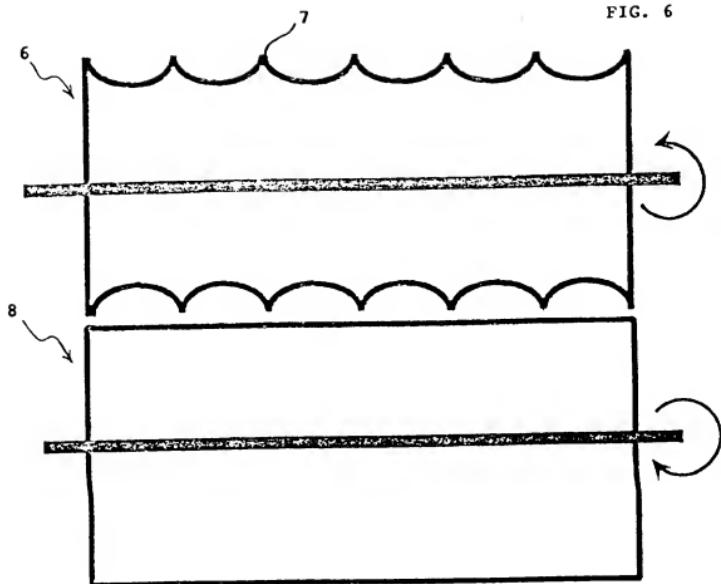
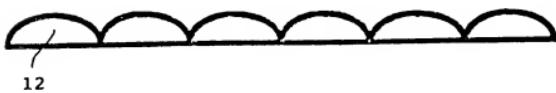


FIG. 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/EP 95/05117A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61J3/10 B30B11/16 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61J B30B A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,17 66 546 (ERIKSSON) 30 September 1971 cited in the application see the whole document ----	1
A	US,A,4 880 585 (BASF) 14 November 1989 cited in the application see the whole document ----	1
A	CH,A,683 066 (GERGELY) 14 January 1994 see the whole document ----	1,8
A	DE,C,395 345 (DEUTSCHE MASCHINENFABRIK) 20 May 1924 see the whole document ----	1,8
A	DE,C,232 863 (KÖPPERN) 24 March 1911 see the whole document -----	1,8

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *'E' earlier document but published on or after the international filing date
- *'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or operation
- *'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

*'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

*'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

*'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

*'Z' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

15 April 1996

26.04.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5018 Patendaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Baert, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat- Application No
PCT/EP 95/05117

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE-A-1766546	30-09-71	NONE		
US-A-4880585	14-11-89	DE-A- 3612211 AU-B- 590697 AU-B- 7140087 CA-A- 1303501 EP-A,B 0240906 FI-C- 88577 JP-B- 7008293 JP-A- 62240061 KR-B- 9405302 NO-C- 173588		15-10-87 09-11-89 15-10-87 16-06-92 14-10-87 10-06-93 01-02-95 20-10-87 16-06-94 05-01-94
CH-A-683066	14-01-94	NONE		
DE-C-395345		NONE		
DE-C-232863		NONE		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. es Aktenzeichen
PCT/EP 95/05117

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61J3/10 B30B11/16 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestrohrstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERBLÄGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE,A,17 66 546 (ERIKSSON) 30.September 1971 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1
A	US,A,4 880 585 (BASF) 14.November 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1
A	CH,A,683 066 (GERGELY) 14.Januar 1994 siehe das ganze Dokument ---	1,8
A	DE,C,395 345 (DEUTSCHE MASCHINENFABRIK) 20.Mai 1924 siehe das ganze Dokument ---	1,8
A	DE,C,232 863 (KÖPPERN) 24.März 1911 siehe das ganze Dokument -----	1,8

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Sichts-Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 - *' A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *' E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - *' L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die eine Veröffentlichungsdatum einer anderen im Rechberichtsnachricht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist
 - *' O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - *' P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
 - * Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfundung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 - *' X' Veröffentlichung, von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfundung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfundenischer Tägigkeit beruhend betrachtet werden
 - *' Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfundung kann nicht als auf erfundenischer Tägigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 - *' &' Veröffentlichung, die Mitglied verschiedener Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Besuchsrunde

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

15 April 1996

26.04.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan
NL - 2280 HW Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Report E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat:	= Aktenzeichen
PCT/EP 95/05117	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-1766546	30-09-71	KEINE	
US-A-4880585	14-11-89	DE-A- 3612211 AU-B- 590697 AU-B- 7140087 CA-A- 1303501 EP-A,B 0240906 FI-C- 88577 JP-B- 7008293 JP-A- 62240061 KR-B- 9405302 NO-C- 173588	15-10-87 09-11-89 15-10-87 16-06-92 14-10-87 10-06-93 01-02-95 20-10-87 16-06-94 05-01-94
CH-A-683066	14-01-94	KEINE	
DE-C-395345		KEINE	
DE-C-232863		KEINE	